

## 分子軌道の大域的性質と局所的性質の関係

永井喜則\*, 香川浩\*\*

概要：昨年の1月に亡くなった森和英先生がミオシンのATP加水分解の研究の中で必要性を感じていたMolecular Orbital (MO, 分子軌道) の足し引きでHOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) とLUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) に現れる水のMOの局所化に依って加水分解反応を調べられる。従って、その方法の理論的裏付けを考えるのは意味のあることと考えていました。この発表では森和英先生が考えていたことを推測した事柄を話します。

### 1. 問題の背景

香川・森の論文[1]でProtein Data Bankに在るATPアナログ, ADP-BeF<sub>3</sub>, を結合した結晶データ1MMDのATP結合部付近のアミノ酸残基, ATPアナログ, マグネシウム (Mg), それに加えて、その付近に存在する水を含む部分を抜き出してPM3法により分子軌道を求めるとHOMOのそれに水のMOが存在した。それを図1に示す。

図1はATPを取り囲むミオシンアミノ酸残基のHOMOとATPの $\gamma$  磷酸に表れたLUMOとの分子軌道

が相互作用して両方を含む系のHOMOとLUMOに合成されたものとして現れている。併せて、近くの水にも分子軌道がHOMOとLUMOに見えている。これが香川と森による1999年の成果であった。森和英は、これらのHOMO, LUMO等の分子軌道から水分子の分子軌道を抜き出す方法を思案していたと考えられる。彼の言い方は、MOの足し算、引き算によってMOを特定の場所に局在させ、その化学的意味を考えるというもので在ったと推測している。

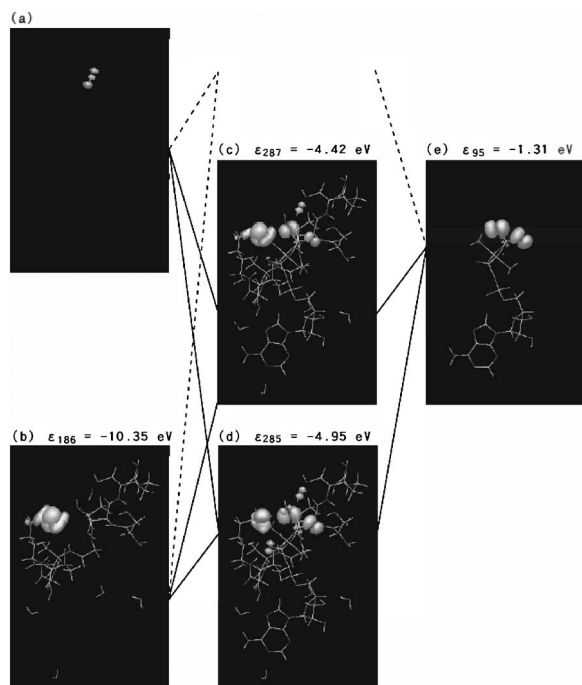


図1 ミオシンモータドメイン ATP 加水分解領域のHOMOとLUMO (PDB ID 1MMD)

### 2. 分子軌道の相互作用と分子軌道計算の適用方法

分子軌道法を知る人々にとっては素人の話になるので、ここでは参考書、友田修司[2]によるもの、を読んで頂くとして、我々が理解しているものを概略的に述べる。

分子軌道法は、分子を構成している原子

\* 国士舘大学情報科学センター

\*\* 日本医科大学物理学教室

に、その原子固有の AO (Atomic orbital) を割り当て分子全体の電子分布が、系が取る固有エネルギーに伴って如何様に成るかを調べる方法である。分子の世界は量子の理論に従うので、計算の手法は系のハミルトニアンを与えてシュレディンガー方程式を解くことになる。波動関数を直交展開する手法では用いる基底系に付与する展開係数を決めるものに成る。変分原理に基づいたエネルギーの最適化によって展開係数の値が決まる。これから解るように、系全体を一度に扱う場合は AO (原子軌道) の相互作用となり、分子軌道の相互作用ではない。言い換えると、系全体を一度に取り扱う場合の分子軌道は相互作用しない。分子軌道の相互作用は、系を分割して各系のハミルトニアンと系間の相互作用の和としてハミルトニアンを書くときに初めて問題として取り扱える。

ここで、二つの系 1 と 2 が次のシュレディンガー方程式を満足するハミルトニアンを持ち、互いに  $V_{12}$  という相互作用ポテンシャルで作用しあう相互作用系を考える。

$$H_1\psi_k^1 = E_k^1\psi_k^1 \quad (2.1)$$

$$H_2\psi_k^2 = E_k^2\psi_k^2 \quad (2.2)$$

$$H = H_1 + H_2 + V_{12} \quad (2.3)$$

今、相互作用系全体のハミルトニアン  $H$  に対する波動関数が次のように書かれるとする。

$$\psi = \sum_{j,k} c_{jk} \psi_j^1 \psi_k^2 + \varepsilon \phi \quad (2.4)$$

このような形を仮定したのは波動関数が Slater 行列式で表されることが多いからである。 $\varepsilon \phi$  は小さな補正が有るとして付加したものである。この波動関数を用いて全系のシュレディンガー方程式を書き、エネルギー固有値がどうなるかを考えたものが以下の式 (2.5) から式 (2.7) である。式 (2.5) が全系に対するシュレディンガー方程式で、式 (2.6) は系 1, 2 の間に相互作用が無い場合のエネルギー固有値であり、そして、式 (2.7) は相互作用が有る場合のものを形式的に書き下したエネルギー固有値の式である。

$$H\psi_k = E_k\psi_k \quad (2.5)$$

$$E_k = E_j^1 + E_j^2 \quad \text{with } \psi_j^1 \psi_j^2 \quad \text{for } V_{12} = 0 \quad (2.6)$$

$$\begin{aligned} E_k = & E_j^1 (1 + \varepsilon \sum_{j'} c_{jj'} \int (\psi_j^1 * \psi_{j'}^2 * \phi + \phi * \psi_j^1 \psi_{j'}^2) d\Omega) + E_j^2 (1 + \varepsilon \sum_{j'} c_{jj'} \int (\psi_j^1 * \psi_{j'}^2 * \phi + \phi * \psi_j^1 \psi_{j'}^2) d\Omega) \\ & + \sum_{j,k',j',k'} c_{jk'}^* c_{jk} \int \psi_{j'}^1 * \psi_{k'}^2 * V_{12} \psi_j^1 \psi_k^2 d\Omega + \varepsilon^2 \int \phi * H \phi d\Omega \end{aligned} \quad (2.7)$$

これから、判る様に相互作用が無ければエネルギー固有値は単なる足し算である。エネルギー固有値の基底状態は負の値なのでハミルトニアンが単純な加算系の場合にはより大きな負の値をとるということである。ここで注意しないといけないのは、このことが系がより安定化したと考える理由にはならないことである。相互作用をしている時は、波動関数の展開係数の符号により、エネルギーの足し引きが行われることになる。

友田修司先生の本[2]を見ると、分子軌道間の相互作用は重なり積分、クーロン積分、共鳴積分（或いは、交換積分）と呼ばれる次の量になる。

重なり積分 :  $S_{ij} = \int \psi_i \psi_j d\Omega$

クーロン積分  $H_{ii} = \int \psi_i H \psi_i d\Omega = \alpha_i$

共鳴積分  $H_{ij} = \int \psi_i H \psi_j d\Omega = \beta_{ij}$

これらの相互作用に関わる積分を考慮すれば分子軌道間の相互作用が議論できる。この結果、分子軌道がどこに配位するかで分子間の距離が近づくのか、離れるのかが理解できる。

ミオシン分子は大きなタンパク質である。分子軌道法で分子の結合の強弱から化学反応を調べるのに、フロンティア電子に着目し、HOMO や LUMO の分子軌道相互作用を考える。これは小さな分子には対しては有効であろうが、図2に模式的に示した大きな分子では、反応が局所で行われるので、HOMO や LUMO に目的の分子軌道が現れるとは思えない。分子軌道法のエネルギー固有値は分子軌道間の相互作用が無ければ完全に加法的である。そして、相互作用が局所的で有れば、ある大きさ以上で分割すれば加法性を満たしていると思われる。言い換えれば、適切な部分系を抜き出せば、極めて良い近似で HOMO と LUMO を使った分析が成り立

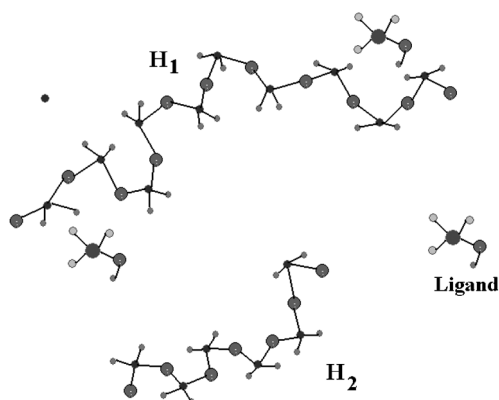


図2 結合を考える二つの大きな分子と Ligand

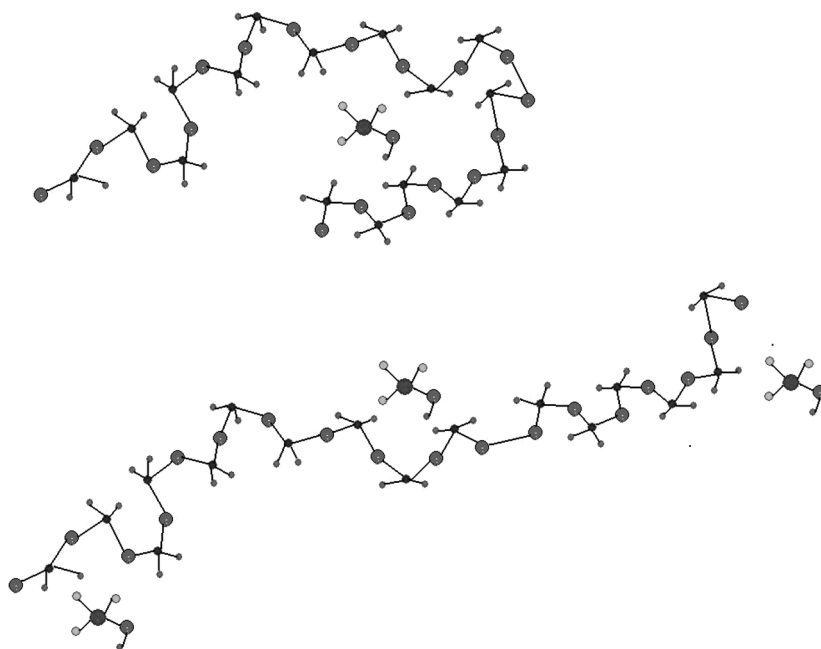


図3 二つの大きな分子と Ligand の結合概念図

つであらう。

図2に示した  $H_1$  と  $H_2$  で表される二つの大きな分子が Ligand と相互作用することを考える。Ligand を取り囲む様に二つの大きな分子が結合して構造を作ったものが図3の上の図で、下の図は鎖状に結合して幾つかの部位で Ligand と相互作用する場合を示している。

上の図の場合は Ligand との相互作用に寄与する二つの大きな分子の領域は大きい、他方下の図の場合は二つの大きな分子は独立に Ligand に作用している。下の図の場合は分子軌道の固有値エネルギーは加法的である。従って、HOMO と LUMO の分析では Ligand と相互作用しているものを全て捉えることは出来ないと思われる。しかし、Ligand と相互作用している部分を取り出せば、全て HOMO と LUMO の分析手法に乗ると思われる。上の図の場合も HOMO と LUMO の解析で Ligand との相互作用が捉えられない可能性がある。分子軌道の相互作用が効くので単純ではない。加法的な効果しか齎さない部分は切り取って、上手く有効なダミーを置けば適切な分子軌道が得られる可能性がある。

### 3. ミオシン ATP 加水分解に伴う運動の理解に向けて

ミオシンは筋収縮を担うタンパク質でモータータンパク質というカテゴリーになる。ATP の加水分解で開放される化学エネルギーを力学的な運動に変えている。香川浩と森和英の研究では 1MMD だけに ATP の  $\gamma$  磷酸付近の水に分子軌道が見られた。この事実をどのように理解するかが問題となる。ミオシンモータドメインに色々な ATP アナログを結合させて結晶化し、X 線結晶解析により構造が調べられている。Protein Data Bank にある ATP アナログ結合ミオシンモータドメインを調べて、少なくとも7つの結晶データを用いれば ATP 加水分解サイクルが推定できることを理解した。その7つは 1MMA, 1FMW, 1MMN, 1MMG, 1MMD, 1VOM, 1MND である。これらの構造を構成しているアミノ酸残基間の距離として捉え、異なる ATP アナログを結合したミオシンモータドメイン間での距離変化を計算し、これらの構造変化の順序を求めた。その結果から図4に示す結論を得た。

1MMD にしか HOMO と LUMO の解析で ATP 近くの水に分子軌道が見られないのは、1MMA から 1FMW に至る時に ADP から ATP に変換され、ミオシンモータドメインの僅かな構造変化を経て

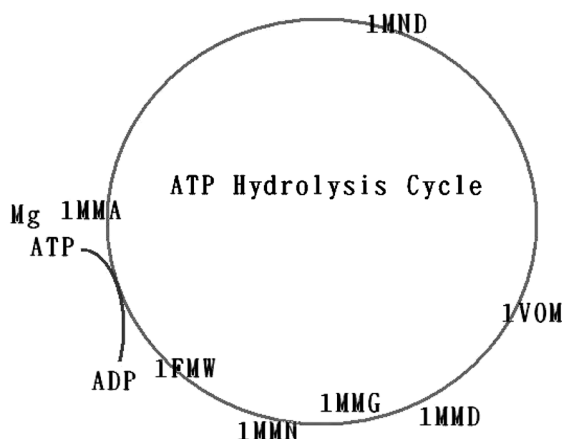


図4 ATP 加水分解サイクル上の各 ATP アナログ結合ミオシンモータドメインの位置

1MMD に至り、1VOM, 1MND の構造の時に加水分解が起こると考えれば、説明が着く。加水分解の状況は適切な部分を取り出した分子軌道法の計算で研究を進められると思われる。しかし、力発生は別の描像とそれに適用する量子力学的方法を考える必要が有る。

Altrand and Simons の凝縮系の物性を取り扱った本[3]には次のような記述がある。凝縮系のハミルトニアンは自由電子系とイオン系に分け、更にそれらの間の相互作用項を考えたものが全系になる。これでハミルトニアンは書けたが、解きたい問題が直ちに解ける訳ではない。Altrand and Simons は「目的に応じて重要と

成る項を取り上げれば、目的の系の状態を記述する理論を構築できることになる。」と述べている。

$$H = H_e + H_l + H_{el} \quad (3.1)$$

$$H_e = \sum_i \frac{\vec{p}_i \cdot \vec{p}_i}{2m} + \sum_{(i,j)} V_{ee}(\vec{r}_i - \vec{r}_j) \quad (3.2)$$

$$H_l = \sum_l \frac{\vec{P}_l \cdot \vec{P}_l}{2M} + \sum_{(l,j)} V_{ll}(\vec{R}_l - \vec{R}_j) \quad (3.3)$$

$$H_{el} = \sum_{(l,j)} V_{el}(\vec{R}_l - \vec{r}_j) \quad (3.4)$$

ミオシンモータードメインで考えることを要約すると次のようになる。

- 化学エネルギー→力学的運動
- ATP 加水分解→ミオシン・アクチン相互作用

この要約は前の事が起きると矢印の先の事項が惹き起こされるという意味である。筋収縮の問題には力学運動が伴うので、運動をハミルトニアンから導く必要がある。それに加えて分子軌道法の計算は量子力学的には Static 或いは Steady state を取り扱っている。加水分解を起動力にするとしても、その後の Dynamics を考える必要がある。ATP の加水分解反応も動学的に取り扱う手法を考えなければならない。分子軌道法から波動関数の Dynamics を考える方法を見出す必要があるが、シュレディンガー方程式は時間を含むものなので、可能ではあるが、ある状態の出現確率を捉えるので、確率微分方程式的なものになるであろう。時間の寄与は位相変化であるので、その結果状態の出現確率が時間的に変化することになる。古典と量子の対応関係も考慮する必要があると思われる。

## 参 考 文 献

- [1] H. Kagawa and K. Mori, “molecular orbital study of the interaction between MgATP and myosin motor domain.”, J. Chem. Phys. **B103** (1999) 7346–7352.
- [2] 友田修司「はじめての分子軌道法」講談社 (2008).
- [3] A. Altland and B. Simons, Condensed Matter Field Theory, Cambridge University Press, Cambridge UK (2006).